



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2008

Chemotherapie von Hirntumoren bei Erwachsenen

Weller, M

Abstract: Chemotherapy has become a third major treatment option for patients with brain tumors, in addition to surgery and radiotherapy. The role of chemotherapy in the treatment of gliomas is no longer limited to recurrent disease. Temozolomide has become the standard of care in newly diagnosed glioblastoma. Several ongoing trials seek to define the role of chemotherapy in the primary care of other gliomas. Some of these studies are no longer only based on histological diagnoses, but take into consideration molecular markers such as MGMT promoter methylation and loss of genetic material on chromosomal arms 1p and 19q. Outside such clinical trials chemotherapy is used in addition to radiotherapy, e.g., in anaplastic astrocytoma, medulloblastoma or germ cell tumors, or as an alternative to radiotherapy, e.g., in anaplastic oligodendroglial tumors or low-grade gliomas. In contrast, there is no established role for chemotherapy in other tumors such as ependymomas, meningiomas or neurinomas. Primary cerebral lymphomas are probably the only brain tumors which can be cured by chemotherapy alone and only by chemotherapy. The chemotherapy of brain metastases follows the recommendations for the respective primary tumors. Further, strategies of combined radiochemotherapy using mainly temozolomide or topotecan are currently explored. Leptomeningeal metastases are treated by radiotherapy or systemic or intrathecal chemotherapy depending on their pattern of growth.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00115-007-2372-3>

Other titles: Chemotherapy for brain tumors in adult patients

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-4021>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Weller, M (2008). Chemotherapie von Hirntumoren bei Erwachsenen. *Der Nervenarzt*, 79(2):231-241.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00115-007-2372-3>

Nervenarzt 2008 · 79:231–241
 DOI 10.1007/s00115-007-2372-3
 Online publiziert: 22. Dezember 2007
 © Springer Medizin Verlag 2007



CME.springer.de – Zertifizierte Fortbildung für Kliniker und niedergelassene Ärzte

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME-Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME-Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

Registrierung/Anmeldung

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer Medizin Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

M. Weller

Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich

Chemotherapie von Hirntumoren bei Erwachsenen

Zusammenfassung

Die Chemotherapie hat sich zu einer wesentlichen Säule der Hirntumorthherapie entwickelt. Ihr Stellenwert in der Therapie der Gliome ist nicht mehr nur auf die Rezidivtherapie beschränkt. Die Chemotherapie mit Temozolomid ist heute Standard in der Primärtherapie des Glioblastoms. Zur Optimierung der Chemotherapie werden derzeit zahlreiche große Studien durchgeführt, die sich auf den Nachweis einer Methylierung der Promoterregion des MGMT-Gens und eines Verlusts genetischen Materials auf den Chromosomenabschnitten 1p und 19q stützen. Außerhalb solcher Studien wird die Chemotherapie sowohl als Zusatztherapie als auch als Alternative zur Strahlentherapie vor allem bei anaplastischen oligodendroglialen Tumoren und niedriggradigen Gliomen eingesetzt. Primäre Lymphome des Zentralnervensystems sind vermutlich die einzigen Hirntumoren, die mit alleiniger Chemotherapie kurativ behandelt werden können. Bei Hirnmetastasen folgen die Konzepte für die Chemotherapie der für den jeweiligen Primärtumor indizierten Chemotherapie. Zudem werden Strategien der kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid und mit Topotecan verfolgt. Bei der Meningeosis neoplastica werden je nach Ausbreitungsmuster der Tumorerkrankung Strahlentherapie, systemische Chemotherapie und intrathekale Chemotherapie kombiniert.

Schlüsselwörter

Neuroonkologie · Hirntumor · Chemotherapie · O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase · Chromosomenarm 1p/19q

Chemotherapy for brain tumors in adult patients

Summary

Chemotherapy has become a third major treatment option for patients with brain tumors, in addition to surgery and radiotherapy. The role of chemotherapy in the treatment of gliomas is no longer limited to recurrent disease. Temozolomide has become the standard of care in newly diagnosed glioblastoma. Several ongoing trials seek to define the role of chemotherapy in the primary care of other gliomas. Some of these studies are no longer only based on histological diagnoses, but take into consideration molecular markers such as MGMT promoter methylation and loss of genetic material on chromosomal arms 1p and 19q. Outside such clinical trials chemotherapy is used in addition to radiotherapy, e.g., in anaplastic astrocytoma, medulloblastoma or germ cell tumors, or as an alternative to radiotherapy, e.g., in anaplastic oligodendroglioma or low-grade gliomas. In contrast, there is no established role for chemotherapy in other tumors such as ependymomas, meningiomas or neurinomas. Primary cerebral lymphomas are probably the only brain tumors which can be cured by chemotherapy alone and only by chemotherapy. The chemotherapy of brain metastases follows the recommendations for the respective primary tumors. Further, strategies of combined radiochemotherapy using mainly temozolomide or topotecan are currently explored. Leptomeningeal metastases are treated by radiotherapy or systemic or intrathecal chemotherapy depending on their pattern of growth.

Keywords

Neuro-oncology · Brain tumor · Chemotherapy · O⁶-methylguanin-DNA-methyltransferase · Chromosomal arm 1p and 19q

► Therapieleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Bei Gliomen und Hirnmetastasen sind Alter und Karnofsky-Index wichtige therapieunabhängige prognostische Faktoren

In der Neuroonkologie ist häufiger als in anderen Gebieten der Onkologie die Option des primären Verzichts auf tumorspezifische Therapie in Betracht zu ziehen

MGMT ist ein Enzym, das Alkylgruppen von der DNA entfernt

► Methylierungsspezifische PCR

Dieser Beitrag baut auf einer früheren Übersicht über die Therapieoptionen in der Neuroonkologie auf [17] und stellt die medikamentöse Therapie in den Mittelpunkt der Betrachtung, unter besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse großer Studien der letzten Jahre. Ziel des vorliegenden Beitrags ist die Darstellung des Stellenwertes der Chemotherapie bei der Primärtherapie und im Rezidiv für die häufigsten primären Hirntumoren sowie für Hirnmetastasen und die Meningeosis neoplastica im Erwachsenenalter (■ Tab. 1). Bezüglich klinischer Manifestationsformen, Diagnostik, Stellenwert von Operation und Strahlentherapie und Verlauf dieser Tumorerkrankungen wird auf die weiterführende Literatur verwiesen [13, 20].

Die hier formulierten Empfehlungen zur Therapie stehen in Einklang mit den gemeinsamen ► **Therapieleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie** und der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft [5] (<http://www.neuroonkologie.de>). Die medikamentöse Therapie von Tumoren des Nervensystems umfasst neben der klassischen systemischen Applikation Strategien der lokalen intraläsionalen und intrathekalen Therapie sowie unterschiedliche Wirkprinzipien:

- klassische DNA-Schädigung durch Alkylierung (Nitrosoharnstoffe, Temozolomid) oder
- Hemmung der Topoisomerasen I (Topotecan) oder II (Etoposid, das in Deutschland nicht mehr frei verfügbare Teniposid),
- Antimetaboliten (MTX, Ara-C),
- Hemmstoffe der Signaltransduktion über Tyrosinkinaserzeptoren (Imatinib u.a.) sowie
- verschiedene Angriffspunkte der Angiogenesehemmung, v.a. VEGF (Bevacizumab) und seine Rezeptoren (■ Tab. 2).

Bei den wichtigsten Hirntumoren, den Gliomen und den Hirnmetastasen, sind Alter und Karnofsky-Index wichtige therapieunabhängige prognostische Faktoren. Insbesondere durch die US-amerikanische Studiengruppe RTOG wurden prognostische Indizes ermittelt, anhand derer sich stratifizieren lässt, welche Patienten eher von einer weiterführenden tumorspezifischen Therapie profitieren. Die folgenden Empfehlungen beziehen sich grundsätzlich immer auf Patienten, deren aktueller Zustand entweder erhaltenswert ist oder bei denen die berechtigte Hoffnung besteht, eine aktuell schlechte Lebensqualität deutlich zu bessern. In der Neuroonkologie ist häufiger als in anderen Gebieten der Onkologie die Option des primären Verzichts auf tumorspezifische Therapie in Betracht zu ziehen. Informationen zu den kürzlich abgeschlossenen und den aktuell rekrutierenden Studien der NOA finden sich unter <http://www.neuroonkologie.de>.

Neue Entwicklungen in der molekularen Diagnostik

Mit dem MGMT-Status und 1p/19q-Status stehen zwei neue Marker zur Verfügung, deren Stellenwert für die Wirksamkeit der Chemotherapie Gegenstand aktueller Kontroversen und Studien ist. Während die Bedeutung des 1p/19q-Status vermutlich auf oligodendrogliale Tumoren beschränkt bleibt, könnte der MGMT-Status über die gesicherte Bedeutung beim Glioblastom hinaus breitere Implikationen für die Chemotherapie nicht nur in der Neuroonkologie erlangen. MGMT ist ein Enzym, das Alkylgruppen von der DNA entfernt, dabei verbraucht und deshalb auch als Suizidenzym klassifiziert wird. Tumorzellen neigen dazu, die Expression zahlreicher Gene durch Methylierung abzuschalten. Fast 50% aller Glioblastome verlieren durch einen solchen Methylierungsprozess auch die Expression des MGMT-Gens. Diese epigenetische Veränderung verursacht eine hohe Sensitivität gegenüber alkylrierender Chemotherapie. Die aktuell übliche Methode zur Bestimmung des MGMT-Status in Gliomen ist ein qualitativer Test, der auf einer ► **methylierungsspezifischen PCR** beruht und den Nachweis führt, dass neben der normalen MGMT-Promoter-DNA-Sequenz zusätzlich methylierte Sequenzen vorliegen. Der MGMT-Status ist im Tumor sehr homogen und ändert sich vermutlich auch im Verlauf der Tumorerkrankung nicht oder nur wenig. Alternative Testverfahren wie mRNA-Bestimmung, Immunhistochemie oder Aktivitätsbestimmung sehen sich mit dem Problem konfrontiert, dass Gliome zu beträchtlichen Anteilen von etwa 20–30% aus nichtneoplastischen Zellen bestehen, die das Resultat dieser Tests verfälschen. Der Nachweis der MGMT-Methylierung korreliert mit längerem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben bei Glioblasto-

Tab. 1 Stellenwert der Chemotherapie bei primären und sekundären Hirntumoren

Art des Hirntumors	Primärtherapie		Rezidivtherapie	
	Stellenwert [5]	Substanzen/Protokolle	Stellenwert [5]	Substanzen/Protokolle
Gliome				
Astrozytom II	↔	Temozolomid	↑	Temozolomid Nitrosoharnstoffe
Oligoastrozytom und Oligodendrogliom II	↔	Temozolomid	↑	Temozolomid Nitrosoharnstoffe
Anaplastisches Astrozytom III	↑	Temozolomid Nitrosoharnstoffe	↑	Temozolomid Nitrosoharnstoffe
Anaplastisches Oligoastrozytom und Oligodendrogliom III	↑	Temozolomid Nitrosoharnstoffe	↑	Temozolomid Nitrosoharnstoffe
Glioblastom	↑↑	Temozolomid	↑	Temozolomid Nitrosoharnstoffe
Ependymome	↓		↔	Platinhaltige Protokolle
Embryonale Tumoren	↔	Cisplatin CCNU Vincristin	↑	Platinhaltige Protokolle Temozolomid Nitrosoharnstoffe
Pinealisparenchymtumoren	↓		↔	Platinhaltige Protokolle
Keimzelltumoren	↔		↑	Platinhaltige Protokolle
Meningeome	↓		↔	Hydroxyharnstoff
Tumoren peripherer Nerven	↓		↔	Platinhaltige Protokolle
Primäre ZNS-Lymphome	↑↑	MTX-haltige Polychemotherapie	↑	Temozolomid Nitrosoharnstoffe Diverse Kombinationen
Hirnmetastasen	↑	Nach Histologie des Primärtumors	↑	Nach Histologie des Primärtumors
Meningeosis neoplastica	↑	MTX, Ara-C, Thiotepa	↑	MTX, Ara-C, Thiotepa

mpatienten, die mit Temozolomid behandelt werden [6]. Es ist aber wichtig zu beachten, dass auch manche Patienten mit MGMT-Methylierung nicht auf Temozolomid ansprechen und dass die Patienten trotz MGMT-Methylierung an ihrem Glioblastom sterben. Der 1p/19q-Status beschreibt den Verlust genetischen Materials auf den Chromosomenarmen 1p und 19q. Dieser entsteht vermutlich auf dem Boden einer balancierten Translokation der Chromosomen 1 und 19. Im Gegensatz zum MGMT-Status kennzeichnet der 1p/19q-Status nicht Patienten, die von einer spezifischen Therapie besonders profitieren. Vielmehr identifiziert der 1p/19q-Verlust Patienten mit **▶ oligodendrogliale Tumoren**, die eine deutlich bessere Prognose aufweisen als Patienten, die keinen solchen Verlust aufweisen, und zwar vermutlich unabhängig von der spezifischen Art der genotoxischen Therapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie [1, 3]. Wenn gar keine genotoxische Therapie verabreicht würde, würde der 1p/19q-Status jedoch vermutlich seine prognostische Bedeutung verlieren. Wenn gleich auch für diesen Test verschiedene Verfahren zur Verfügung stehen, gilt er als weniger stör anfällig als die Bestimmung des MGMT-Status. Der 1p/19q-Verlust ist bei frontalen, parietalen und okzipitalen Tumoren deutlich häufiger als bei Tumoren mit Lokalisation im Temporallappen, in der Insel oder im Dienzephalon.

Tumorspezifische Empfehlungen zum Einsatz der Chemotherapie

Gliome

Glioblastome

Unter Berücksichtigung von Alter und Karnofsky-Index ist die Chemotherapie heute Standard in der Therapie des Glioblastoms, zusätzlich zu Operation und Strahlentherapie in der Primärtherapie und in Abhängigkeit von der Vortherapie auch im Rezidiv. In der Primärtherapie ist die Chemotherapie mit **▶ Temozolomid**, 75 mg/m², begleitend zur Strahlentherapie und dann in bis zu 6 Zyklen Erhaltungstherapie mit 150–200 mg/m² an 5 aus 28 Tagen indiziert [15]. Ob eine Verlängerung der Zyklenzahl oder eine Intensivierung der Dosis diesem Standard überlegen ist, wird in aktuellen Stu-

Abkürzungen

Ara-C	Cytarabin
EGFR	Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors
MGMT	O ⁶ -Methylguanin-DNA-Methyltransferase
mTOR	mammalian target of rapamycin
MTX	Methotrexat
NOA	Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft
PCNSL	Primäre Lymphome des Zentralnervensystems
PCR	Polymerasekettenreaktion
PDGF	Platelet-derived growth factor
PNET	Primitive neuroektodermale Tumoren
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
VEGFR	Rezeptor für den vascular endothelial growth factor

Der 1p/19q-Status beschreibt den Verlust genetischen Materials auf den Chromosomenarmen 1p und 19q

▶ Oligodendrogliale Tumoren

▶ Temozolomid

Temozolomid sollte Patienten ohne MGMT-Methylierung nicht vorenthalten werden

► Dosisintensivierte Protokolle

► Myelosuppression

Tab. 2 Medikamentöse Therapie in der Neuroonkologie

Substanz	Applikationsmodus	Wirkmechanismus	Indikation
Klassische Chemotherapeutika			
Nitrosoharnstoffe			
ACNU (Nimustin)	i.v.	DNA-Alkylierung	Gliome
BCNU (Carmustin)	i.v.		PCNSL
BCNU	Interstitiell		
CCNU (Lomustin)	p.o.		
Temozolomid	p.o.	DNA-Methylierung	Gliome
Procarbazin	p.o.	DNA-Methylierung	Gliome
Hydroxyharnstoff	p.o.	Antiproliferativ, Hemmung der Ribonukleosidbisphosphatreduktase	Meningeome
Topotecan, Irinotecan	i.v.	Topoisomerase-I-Hemmung	Gliome Metastasen
Etoposid	p.o., i.v.	Topoisomerase-II-Hemmung	Gliome Diverse
(Teniposid)	i.v.		Gliome
Vincristin	i.v.	Mitosehemmstoff	Gliome Medulloblastome PCNSL
Differenzierung			
Retinoide		Tumorzelldifferenzierung	Gliome
Signaltransduktionshemmung			
Imatinib, Gefitinib, Erlotinib u.a.	p.o.	Hemmung der Signaltransduktion über Tyrosinkinaserzeptoren	Gliome Hirnmetastasen
Rapamycin (oral)/CCI-779 (i.v.)	p.o./i.v.	mTOR ("mammalian target of rapamycin")-Hemmung	Experimentell
Andere			
Suberoylanilide-Hydroxaminsäure (SAHA)	p.o.	Hemmung von Histondeazetylasen	Experimentell
Angiogenesehemmung			
PTK787	p.o.	Hemmung des VEGF-Rezeptors	Experimentell
Enzastaurin	p.o.	Hemmung der Proteinkinase C β , vermutlich zusätzlich zytotoxische Wirkungen auf Tumorzellen	Experimentell
Cilengitide	i.v.	$\alpha_v\beta_3$ -Integrin-Antagonist, vermutlich zusätzlich Hemmung von Tumorzellmigration und -invasion	Experimentell
Bevacizumab	i.v.	VEGF-Antikörper	Experimentell

dien untersucht. Obwohl die Subgruppenanalyse der Patienten der o.a. Studie gezeigt hat, dass überwiegend Patienten mit einer Methylierung des MGMT-Promoters, die entsprechend das MGMT-Gen im Tumor nicht exprimieren, von der Chemotherapie profitieren [6], sollte Temozolomid den Patienten ohne MGMT-Methylierung nicht vorenthalten werden. Diese Empfehlung gründet sich darauf, dass der MGMT-Test als prädiktives Instrument bis jetzt nicht unabhängig validiert wurde und dass bei den Nitrosoharnstoffen, der einzigen relevanten Alternative zu Temozolomid, der gleiche Resistenzmechanismus greift.

Im Rezidiv ist Temozolomid der Standard, wenn es nicht bereits in der Primärtherapie gegeben wurde. Wenn bereits Temozolomid gegeben wurde und das Rezidiv nach einem längeren freien Intervall von einigen Monaten auftritt, erscheint eine Wiederaufnahme der Temozolomid-Therapie durchaus sinnvoll. Oft wird dann auf eines der konkurrierenden ► **dosisintensivierten Protokolle** von Temozolomid zurückgegriffen, die der Standarddosierung vermutlich überlegen sind, aber auch ein höheres Risiko relevanter ► **Myelosuppression** mitsichbringen: wöchentlich alternierend ("one week on one week off", Startdosis: 100–150 mg/m²), "three weeks on one week off" (Startdosis: 75–100 mg/m²) oder durchgehende Therapie mit 50 mg/m² [19]. Wichtigste Alternative zu Temozolomid sind Nitrosoharnstoffe allein oder in Kombination mit anderen Substanzen. Bei mit Temozolo-

mid vorbehandelten Patienten wird die Kombinationsbehandlung aus Procarbazin, CCNU und Vincristin (PCV) immer seltener eingesetzt und stattdessen einer Monotherapie mit CCNU oder ACNU der Vorzug gegeben. Der Nitrosoharnstoff ► **BCNU** steht als Implantat in Form von „Wafeln“ auch für die lokale Chemotherapie zur Verfügung [18] und ist u.a. eine Alternative bei Patienten, die eine systemische Chemotherapie nicht tolerieren würden oder nicht wünschen. Alle darüber hinaus gehenden Optionen der medikamentösen Therapie sind als experimentell zu betrachten.

Anaplastische Gliome

Standardtherapie anaplastischer Astrozytome (WHO-Grad III) sind Operation und Strahlentherapie. Der Stellenwert der Chemotherapie in der Primärtherapie ist fraglich, wenngleich die medianen Überlebenszeiten von fast 5 Jahren in der NOA-01-Studie [10] dafür sprechen, dass die dort eingesetzten ► **ACNU-basierten Kombinationen** wirksam waren. Bei den anaplastischen Oligoastrozytomen und Oligodendrogliomen hingegen haben zwei große randomisierte Studien gezeigt, dass die Kombination aus Strahlentherapie und PCV-Chemotherapie in der Primärtherapie zwar das progressionsfreie Überleben, nicht aber das Gesamtüberleben verbesserte, und dies bei nicht unerheblicher hämatologischer Toxizität [1, 3]. Die primäre Kombination gilt nach diesen Studien nicht als Standard.

Da in beiden Studien der prognostische Einfluss des 1p/19q-Status unabhängig von der Therapie deutlich wurde, wird in den aktuellen Studienkonzepten ein wesentlicher Paradigmenwechsel vollzogen. Innerhalb der anaplastischen Gliome entscheidet nicht mehr der Nachweis der oligodendroglialen Komponente, sondern der 1p/19q-Status über den Einschluss in bestimmte Studien. So wird in der internationalen ► **CATNON-Studie** für die prognostisch ungünstigeren anaplastischen Gliome ohne 1p/19q-Verlust untersucht, ob konkomitante oder adjuvante oder kombinierte konkomitante und adjuvante Temozolomid-Chemotherapie zusätzlich zur Strahlentherapie der alleinigen Strahlentherapie überlegen ist. Für die Patienten mit anaplastischen Gliomen mit 1p/19q-Verlust liegt bisher kein abschließendes internationales Studienkonzept vor. Hier sind nach aktueller Datenlage alleinige Chemotherapie oder alleinige Strahlentherapie indiziert bzw. der kombinierten Therapie vermutlich nicht unterlegen. Im Rezidiv nach Operation und Strahlentherapie ist Temozolomid bei chemonativen Patienten Standard, für chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten gelten die gleichen Überlegungen wie bei Glioblastompatienten.

Niedriggradige Gliome

Zu den niedriggradigen Gliomen werden meist reine Astrozytome, gemischte Oligoastrozytome und reine Oligodendrogliome des WHO-Grads II sowie die pilozytischen Astrozytome des WHO-Grads I gezählt. Letztere treten nur selten im Erwachsenenalter auf, werden jedoch bei Kindern als Alternative zur Strahlentherapie oft primär chemotherapeutisch behandelt, wenn sie als Optikusgliome auftreten. Bei den Grad-II-Gliomen wird im Rezidiv oder bei Progression nach Operation und Strahlentherapie gemäß den oben skizzierten Überlegungen mit Temozolomid oder mit Nitrosoharnstoffen behandelt. Vor allem bei den oligodendroglialen WHO-Grad-II-Tumoren wird heute der primären Chemotherapie mit Temozolomid zunehmend der Vorzug vor der Strahlentherapie gegeben. Wegen des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils wurde auch das PCV-Schema (Procarbazin, CCNU, Vincristin) in dieser Indikation durch Temozolomid verdrängt. Ein direkter Vergleich von Temozolomid in protrahierter Dosis von 75 mg/m²/Tag an 3 aus 4 Wochen mit der Strahlentherapie bei Patienten mit behandlungsbedürftigen WHO-Grad-II-Gliomen erfolgt in der aktuellen EORTC-Studie 26033.

Gliomatosis cerebri

Die Gliomatosis cerebri ist durch den histologischen Nachweis eines glialen Tumors und den MR-tomographischen Nachweis einer Tumorausdehnung in mindestens 3 Hirnlappen gekennzeichnet. Wenngleich Strahlentherapie und Chemotherapie mit nitrosoharnstoffhaltigen Protokollen oder mit Temozolomid bezüglich der lokalen Tumorkontrolle vermutlich gleichwertig sind, wird hier aufgrund der Notwendigkeit sehr großer Volumina für die Strahlentherapie der primären Chemotherapie in der Primärtherapie oft der Vorzug gegeben. Die einarmige ► **NOA-05-Studie** untersucht die Wirksamkeit einer primären Chemotherapie mit CCNU und Procarbazin bei Patienten mit Gliomatosis cerebri.

► BCNU

Standardtherapie anaplastischer Astrozytome (WHO-Grad III) sind Operation und Strahlentherapie

Innerhalb der anaplastischen Gliome ist der 1p/19q-Status entscheidend

► CATNON-Studie

Bei den Grad-II-Gliomen wird im Rezidiv oder bei Progression nach Operation und Strahlentherapie mit Temozolomid oder mit Nitrosoharnstoffen behandelt

► NOA-05-Studie

Der Stellenwert der Chemotherapie in der Behandlung der Ependymome des Erwachsenenalters ist nicht gesichert

Wesentliche Säulen der Primärtherapie sind die Resektion resezierbarer Tumoranteile sowie die Strahlentherapie der Neuroachse

Die reinen Germinome sprechen gut auf alleinige Strahlentherapie an

Tab. 3 Stellenwert der systemischen und intrathekalen Chemotherapie bei der Behandlung der Meningeosis neoplastica [5]

Art der Meningeosis neoplastica	Solide Hirnmetastasen	Systemische Metastasen	Therapeutische Strategie
Solider Typ	Nein	Nein	Fokale spinale Strahlentherapie (plus systemische Chemotherapie)
	Ja	Nein	Ganzhirnbestrahlung plus fokale spinale Strahlentherapie (plus systemische Chemotherapie)
	Nein	Ja	Systemische Chemotherapie (plus fokale spinale Strahlentherapie)
	Ja	Ja	Systemische Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung plus fokale spinale Strahlentherapie
Nonadhärenter Typ	Nein	Nein	Intrathekale Chemotherapie
	Ja	Nein	Intrathekale Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung
	Nein	Ja	Systemische Chemotherapie (plus intrathekale Chemotherapie)
	Ja	Ja	Systemische Chemotherapie plus Ganzhirnbestrahlung (plus intrathekale Chemotherapie)

Ependymome

Diese Gruppe von Hirntumoren umfasst Ependymome (WHO-Grad II) und anaplastische Ependymome (WHO-Grad III; 79%), myxopapilläre Ependymome (WHO-Grad I; 13%) und Subependymome (WHO-Grad I; 8%). Operation und Strahlentherapie sind die Säulen der Therapie dieser Tumoren. Der Stellenwert der Chemotherapie in der Behandlung der Ependymome des Erwachsenenalters ist nicht gesichert. Die Chemotherapie kommt deshalb nur bei progredienter Erkrankung und fehlenden operativen oder radioonkologischen Optionen in Betracht [2]. Eigene Erfahrungen mit Temozolomid und Nitrosoharnstoffen sind unbefriedigend, einzelne Patienten scheinen von platinhaltigen Protokollen zu profitieren.

Embryonale Tumoren

Embryonale Tumoren, zu denen u. a. Medulloblastome und supratentorielle primitive neuroektodermale Tumoren (PNET) zählen, treten im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter auf. Wesentliche Säulen der Primärtherapie sind die Resektion resezierbarer Tumoranteile sowie die Strahlentherapie der Neuroachse, während der Stellenwert der Chemotherapie im Erwachsenenalter umstritten ist. Die Bedeutung der adjuvanten Chemotherapie in der Primärtherapie bei Medulloblastomen im Erwachsenenalter mit Vincristin, CCNU und Cisplatin wird in der NOA-07-Studie prospektiv evaluiert. Im Rezidiv kommen auf individueller Basis sowohl Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation als auch ein Therapieversuch mit Temozolomid in Betracht [7].

Pinealisparenchymtumoren und Keimzelltumoren

Zu den Pinealisparenchymtumoren werden Pineozytome (WHO-Grad II), Pineoblastome (WHO-Grad IV) und Pinealisparenchymtumoren intermediärer Differenzierung gezählt. Nur bei Rezidiv oder Progression nach Operation und Strahlentherapie kommt die Chemotherapie meist in Form platinhaltiger Protokolle zum Einsatz. Die Bedeutung der Chemotherapie bei diesen Tumoren ist unklar [9].

Zu den Keimzelltumoren zählen Germinome, embryonale Karzinome, Keimzelltumoren, Choriokarzinome, Teratome und die häufigen gemischten Keimzelltumoren. Insbesondere die reinen Germinome sprechen ausgesprochen gut auf alleinige Strahlentherapie an. Dennoch wird in aktuellen Studien untersucht, ob bei zusätzlicher Chemotherapie die Strahlendosis oder das Zielvolumen der Strahlentherapie reduziert werden können. Bei den weniger radio- und chemosensiblen Keimzelltumoren wird meist primär eine postoperative Radiochemotherapie indiziert, meist platinbasiert [14].

Trotz der hohen Rate leptomeningealer Metastasierung ist weder bei Pinealisparenchymtumoren noch bei Keimzelltumoren die Wirksamkeit einer prophylaktischen intrathekalen Chemotherapie belegt.

Meningeome

Bei behandlungsbedürftigen Meningeomen ist die Operation Therapie der Wahl und oft kurativ. Der Stellenwert der Strahlentherapie zur Sicherung der lokalen Kontrolle insbesondere nach inkompletter Resektion ist ebenfalls unbestritten. Vermutlich etwa 20% der mit Operation und Strahlentherapie nicht mehr kontrollierbaren WHO-Grad-I-Meningeome sprechen auf eine Chemotherapie mit ► **niedrigdosiertem Hydroxyharnstoff** (20 mg/kg) an. Auch bei den prognostisch ungünstigeren Meningeomen der WHO-Grade II und III sind nur Operation und Strahlentherapie gesichert wirksame Therapiemaßnahmen. Im Rezidiv oder bei Progression verbleibt oft nur die Option eines individuellen Heilversuchs mit Zytostatika. Hier wurden jedoch kaum je positive Erfahrungen gemacht. Auch Temozolomid ist bei Meningeomen vermutlich unwirksam.

Tumoren peripherer Nerven

Die Behandlung der Neurinome (Schwannome) ist eine Domäne der Neurochirurgie und bei Inoperabilität und Progredienz der Strahlentherapie, während die Rolle der Chemotherapie nicht gesichert ist. Sie kommt allenfalls bei therapierefraktären malignen peripheren Nervenscheidentumoren in Form platinhaltiger Protokolle zum Einsatz.

Primäre zerebrale Lymphome (PCNSL)

Kombinierte Chemoradiotherapie oder die alleinige Chemotherapie sind der alleinigen Strahlentherapie in Form der Ganzhirnbestrahlung überlegen, sofern die Chemotherapie ► **hochdosiertes Methotrexat** (MTX) enthält. Bei alleiniger Chemotherapie muss eine Kombination verschiedener Zytostatika wie im Bonn-Bochumer Protokoll zum Einsatz kommen. Als Alternative hierzu werden nach vielversprechenden Ergebnissen im Rezidiv jetzt auch Hochdosisprotokolle in der Primärtherapie geprüft (Freiburger Protokoll). Die weltweit größte Studie zu dieser Krankheitsentität, die deutsche ► **G-PCNSL-SG-1-Studie**, untersucht den Stellenwert der zusätzlichen Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie mit Hochdosis-MTX-Monotherapie. Die Rekrutierung wird bis in das Jahr 2008 weiterlaufen. Umstritten und Gegenstand aktueller Studienkonzepte bleibt der Stellenwert der intrathekalen Chemotherapie bei diesen Tumoren [12].

Hirnmetastasen

Etwa 20–30% aller Patienten mit systemischen Malignomen entwickeln zerebrale Metastasen. Damit sind Hirnmetastasen vermutlich die häufigsten Hirntumoren. Operation, Radiochirurgie und fraktionierte Strahlentherapie sind die wichtigsten Säulen der Therapie [11]. Die Chemotherapie ist in aller Regel bei der Therapie von Hirnmetastasen genauso wirksam wie bei der Behandlung des Primärtumors oder der anderer Organmetastasen. Dies liegt daran, dass Hirnmetastasen nicht über eine Blut-Hirn-Schranke verfügen, die die Exposition des Tumors gegenüber systemisch applizierter Chemotherapie verhindern würde. Die beste Chemotherapie des Primärtumors ist deshalb auch die beste Chemotherapie der Hirnmetastasen. Dies gilt gleichermaßen für die Primärtherapie wie auch für die Rezidivtherapie. Das Konzept einer spezifischen Chemotherapie für Hirnmetastasen ungeachtet des Primärtumors wurde deshalb weitgehend verlassen. Infolge des Erfolgs der kombinierten Radiochemotherapie des Glioblastoms mit Temozolomid [15] wird jedoch derzeit bei verschiedenen Tumorentitäten geprüft, ob die Kombination der Strahlentherapie meist in Form der Ganzhirnbestrahlung mit der Chemotherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie Vorteile bringt. Zum Einsatz kommen hier derzeit vor allem Temozolomid und Topoisomerase-I-Hemmstoffe wie Topotecan.

Bei behandlungsbedürftigen Meningeomen ist die Operation Therapie der Wahl und oft kurativ

► Niedrigdosierter Hydroxyharnstoff

Die Behandlung der Neurinome ist eine Domäne der Neurochirurgie

► Hochdosiertes Methotrexat

► G-PCNSL-SG-1-Studie

Hirnmetastasen sind vermutlich die häufigsten Hirntumoren

Die beste Chemotherapie des Primärtumors ist die beste Chemotherapie der Hirnmetastasen

Die Therapie orientiert sich an der Art der Tumorabsiedlung im Subarachnoidalraum

► Intrathekale Chemotherapie

Seit Jahrzehnten werden Substanzen auf ihr Potenzial hin getestet, eine Differenzierung von Tumorzellen zurück in ihr Ursprungsgewebe zu induzieren

► Angiogeneseinhibitoren

mTOR-Hemmstoffe sollen einen „Hungerstoffwechsel“ in Tumorzellen simulieren und damit Wachstum und Zelltodresistenz reduzieren

Meningeosis neoplastica

Der differenzielle Einsatz von Strahlentherapie und systemischer oder intrathekaler Chemotherapie bei der Behandlung der Meningeosis neoplastica orientiert sich an der Frage, ob die Tumorabsiedlung im Subarachnoidalraum eher soliden Manifestationen oder eher nichtadhärenten Zellen oder einer Kombination dieser Wachstumsmuster entspricht und ob Hirnparenchymmetastasen oder systemische extrazerebrale Metastasen vorliegen (■ Tab. 3). Zugelassen für die ► **intrathekale Chemotherapie** sind Methotrexat, Cytarabin und Thiotepa. Der Stellenwert der für die Meningeosis lymphohämatopoetischer Tumoren zugelassenen liposomalen Form von Cytarabin, Depocyte®, in der Behandlung der Meningeosis neoplastica ist noch Gegenstand aktueller Studien [4].

Experimentelle Strategien der medikamentösen Tumorthherapie

Mit der Entdeckung der Tumorstammzellen ist die alte, ungelöste Kontroverse um den histogenetischen Ursprung der primären Hirntumoren, insbesondere der Gliome, wieder zu einem aktuellen Thema geworden. Seit Jahrzehnten werden Substanzen auf ihr Potenzial hin getestet, eine Differenzierung von Tumorzellen zurück in ihr Ursprungsgewebe zu induzieren, in der Erwartung damit auch den malignen Phänotyp zu revertieren. In der Neuroonkologie kamen hier vor allem Retinoide, aber auch Lovastatin, Phenylbutyrat und andere Substanzen zum Einsatz, bisher ohne gesicherten Erfolg.

In der allgemeinen Onkologie stehen Strategien der gezielteren Hemmung des Tumorstwachstums, auf der Basis spezifischer Veränderungen im Tumorgewebe, derzeit im Mittelpunkt der klinischen Forschung und der Substanzentwicklung. Hemmstoffe der Signaltransduktion über Rezeptortyrosinkinasen wie EGFR, PDGFR, VEGFR und andere wurden auch in der Neuroonkologie bereits umfassend untersucht, ohne dass hier jedoch ein Wirksamkeitsnachweis gelang. Vermutlich müssen die Tumoren sehr gezielt molekulargenetisch untersucht, klassifiziert und dann einer spezifischen Therapie mit solchen Hemmstoffen zugeführt werden, damit sich deren volles Potenzial entfalten kann. Hemmstoffe des EGFR wie Gefitinib oder Erlotinib sollen eher das Tumorstwachstum bremsen, während Hemmstoffe des VEGFR wie PTK787 als ► **Angiogeneseinhibitoren** eingesetzt werden. Alternativ zur Hemmung des Rezeptors kann auch der Ligand, VEGF, selbst Zielmolekül der Therapie sein. Dies ist mit dem rekombinanten Antikörper Bevacizumab verwirklicht, der nach ersten klinischen Beobachtungen zumindest in Kombination mit klassischer Chemotherapie in der Rezidivtherapie des Glioblastoms erstaunliche Wirkung zeigt [16]. Weitere Angiogeneseinhibitoren wie Cilengitide und Enzastaurin werden derzeit in klinischen Studien getestet. Ein weiterer, verwandter experimenteller Ansatz strebt die Beeinflussung von den Rezeptortyrosinkinasen nachgeschalteten intrazellulären Kinasen wie der Serin-/Threoninkinase mTOR an. Diese erhöht unter physiologischen Bedingungen die Effizienz der Translation und damit die Proteinsynthese, solange die Zelle nicht aufgrund von Mangelbedingungen ihren Stoffwechsel umstellt. Hemmstoffe von mTOR sollen einen derartigen „Hungerstoffwechsel“ in Tumorzellen simulieren und damit das Wachstum und möglicherweise die Zelltodresistenz reduzieren. Zahlreiche verwandte Strategien, deren Potenzial noch nicht abgeschätzt werden kann, versuchen, den veränderten Metabolismus der Tumorzellen stärker zu berücksichtigen und so gezieltere medikamentöse Behandlungen für Hirntumoren zu entwickeln.

Fazit für die Praxis

Der Stellenwert der Chemotherapie in der Neuroonkologie reicht vom kurativen Therapieansatz bei den primären ZNS-Lymphomen zu weitgehender Wirkungslosigkeit z. B. bei den anaplastischen Meningeomen oder bei Neurinomen. Voraussetzung für den erfolgreichen Einsatz der Chemotherapie bei Hirntumoren sind die histologische Diagnose sowie die Berücksichtigung der wesentlichen prognostischen Faktoren.

Korrespondenzadresse

M. Weller

Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 26, CH-8091 Zürich, Schweiz
michael.weller@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Der Autor war in den letzten 3 Jahren als Referent oder Berater für die Firmen Schering Plough/Essex Pharma, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Merck, Serono und Novartis tätig.

Literatur

1. Bent MJ van den, Carpentier AF, Brandes AA et al. (2006) Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 24: 2715–2722
2. Brandes AA, Cavallo G, Reni M et al. (2005) A multicenter retrospective study of chemotherapy for recurrent intracranial ependymal tumors in adults by the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia. *Cancer* 104: 143–148
3. Cairncross G, Berkey B, Shaw E et al. (2006) Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24: 2707–2714
4. Chamberlain MC (2006) Neoplastic meningitis. *Neurologist* 12: 179–187
5. Diener HC, Putzki N, Berlit P (Hrsg) (2005) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Thieme, Stuttgart
6. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. (2005) MGMT gene silencing and response to temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997–1003
7. Herrlinger U, Steinbrecher A, Rieger J et al. (2005) Adult medulloblastoma: prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse. *J Neurol* 252: 291–299
8. Kleihues P, Cavenee WK (2000) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon
9. Lutterbach J, Fauchon F, Schild SE et al. (2002) Malignant pineal parenchymal tumors in adult patients: patterns of care and prognostic factors. *Neurosurgery* 51: 44–55
10. Neuro-Oncology Oncology Group (NOA) of the German Cancer Society (2003) Neuro-Oncology Working Group (NOA)-01 trial of radiotherapy plus adjuvant ACNU/VM26 versus ACNU/Ara-C chemotherapy for malignant glioma. *J Clin Oncol* 21: 3276–3284
11. Peak S, Abrey LE (2006) Chemotherapy and the treatment of brain metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 20: 1287–1295
12. Pels H, Schlegel U (2006) Primary central nervous system lymphoma. *Curr Treat Options Neurol* 8: 346–357
13. Schlegel U, Weller M, Westphal M (Hrsg) (2003) Neuro-Onkologie. Thieme, Stuttgart
14. Silvani A, Eoli M, Salmaggi A et al. (2005) Combined chemotherapy and radiotherapy for intracranial germiomas in adult patients: a single-institution study. *J Neurooncol* 71: 271–276
15. Stupp R, Mason WP, Bent MJ van den et al. on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor and Radiotherapy Groups and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for patients with newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987–996
16. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd et al. (2007) Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 13: 1253–1259
17. Weller M (2003) Neuroonkologie. *Nervenarzt* 74: 1139–1149
18. Westphal M, Ram Z, Riddle V et al. Executive Committee of the Gliadel Study Group (2006) Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 148: 269–275
19. Wick A, Felsberg J, Steinbach JP et al. (2007) Efficacy and tolerability of temozolomide in an one week on/one week off regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 25: 3357–3361
20. Wick W, Tonn JC, Weller M (2007) Primäre intrakranielle und spinale Tumoren. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, Stuttgart, S 832–867

Internetadressen

<http://www.neuroonkologie.de>
<http://www.gliomnetzwerk.de>
<http://www.eortc.be>

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Welche Aussage zur Chemotherapie niedriggradiger Gliome ist richtig?

- ☐ Die Chemotherapie sollte präoperativ eingesetzt werden, um das zu resezierende Tumolvolumen zu reduzieren.
- ☐ Niedriges Alter, hoher Karnofsky-Index und fehlende Kontrastmittelaufnahme im CT oder MRT sind günstige prognostische Parameter im Hinblick auf das Ansprechen auf Chemotherapie.
- ☐ Die Chemotherapie sollte nur dann zum Einsatz kommen, wenn die Proliferationsrate im Tumor bei über 40% liegt.
- ☐ Bei Verlust von genetischem Material auf den Chromosomenarmen 1p und 19q sollte der Chemotherapie nach dem PCV-Schema (Procarbazin, CCNU, Vincristin) der Vorzug vor der Strahlentherapie gegeben werden.
- ☐ Bei nach Operation progredienten niedriggradigen Gliomen mit oligodendroglialer Komponente kann als erste weitere Therapie die Chemotherapie nach dem PCV-Schema oder mit Temozolomid zum Einsatz kommen.

Welche Aussage zu oligodendroglialen Tumoren ist richtig?

- ☐ Genetische Verluste auf den Chromosomenabschnitten 1p und 19q sagen ein fehlendes Ansprechen auf Strahlentherapie und Chemotherapie voraus.

- ☐ Die Lokalisation der Tumoren innerhalb des Gehirns hat keinen Einfluss auf die Häufigkeit des 1p- und 19q-Verlustes.
- ☐ Versuche zur Komplettresektion sind bei Tumoren mit 1p/19q-Verlust aufgrund des guten Ansprechens auf Chemotherapie obsolet.
- ☐ Bei frühem Einsatz der Hochdosischemotherapie wird bei 50% der Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen eine Heilung erreicht.
- ☐ Auch Patienten, die während der PCV-Chemotherapie (Procarbazin, CCNU, Vincristin) eine Tumorprogression zeigen, können auf Temozolomid ansprechen.

Welche Aussage zur Bedeutung des MGMT (O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase)-Status für die Chemotherapie ist richtig?

- ☐ Wenn Patienten mit MGMT-methylierten Tumoren in der Primärtherapie Temozolomid erhalten, zeigen unter laufender Therapie auftretende Rezidive in über 50% einen Verlust der MGMT-Methylierung.
- ☐ Etwa 80% der Patienten mit Glioblastom zeigen eine Methylierung des MGMT-Gens.
- ☐ Der derzeit übliche MGMT-Test ist ein qualitativer und kein quantitativer Test.
- ☐ Der MGMT-Status kann bei fehlender Verfügbarkeit von Tumorgewebe auch aus dem Blut bestimmt werden.

- ☐ Glioblastompatienten ohne MGMT-Methylierung sollten statt mit Temozolomid primär mit Nitrosoharnstoffen, z. B. ACNU, behandelt werden.

Welche Aussage zur Chemotherapie der Medulloblastome ist falsch?

- ☐ Wegen der Neuroachsenbestrahlung ist das Risiko der Myelosuppression bei zusätzlicher Chemotherapie in der Primärtherapie erhöht.
- ☐ Da sich das Stammzellreservoir der Medulloblastome im Knochenmark befindet, muss primär immer auch eine systemische Chemotherapie erfolgen.
- ☐ Eine intrathekale Chemotherapie wird im Erwachsenenalter nur bei Nachweis der leptomeningealen Aussaat in Betracht gezogen.
- ☐ Die primäre Chemotherapie ist bei älteren Patienten keine Alternative zur primären Strahlentherapie in Form der Neuroachsenbestrahlung.
- ☐ Beim Rezidiv kommt eine Therapie mit Temozolomid in Betracht.

Welche Aussage ist richtig?

- ☐ Etoposid ist ein Topoisomerase-I-Hemmstoff.
- ☐ Imatinib hemmt die Siganltransduktion über den VEGF-Rezeptor.
- ☐ CCNU steht in Form von Gliadel® für die lokale Chemotherapie zur Verfügung.

- ☐ Spindelgifte wie Vincristin sollen eine Differenzierung von Tumorzellen auslösen.
- ☐ Die Resistenzmechanismen sind bei Temozolomid und ACNU ähnlich.

Welche Empfehlung zur Behandlung von Meningeomen sprechen Sie aus?

- ☐ Bei nach Operation und Strahlentherapie progredienten Meningeomen führt eine Dauertherapie mit Hydroxyharnstoff etwa bei einem von 5 Patienten zu einer vorübergehenden Kontrolle des Tumorzustands.
- ☐ Die Radiochirurgie kommt nur als Rezidivbehandlung in Betracht.
- ☐ Asymptomatische Meningeome älterer Patienten, die nicht in der Nachbarschaft kritischer Regionen lokalisiert sind, sollten zunächst beobachtet und bei Progredienz mit niedrigdosiertem Temozolomid (50 mg/m²) behandelt werden.
- ☐ Spinale Meningeome sollten primär bestrahlt und im Rezidiv mit Hydroxyharnstoff behandelt werden.
- ☐ Inkomplett resezierte anaplastische Meningeome (WHO-Grad III) sollten postoperativ nicht bestrahlt werden.



Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter **CME.springer.de**

Welche Aussage zur Chemotherapie der primären ZNS-Lymphome ist falsch?

- ☐ Der Wert der intrathekalen Chemotherapie ist umstritten.
- ☐ Die alleinige Chemotherapie ist der alleinigen Radiotherapie überlegen.
- ☐ Bei alleiniger Chemotherapie sollten verschiedene Substanzen eingesetzt werden.
- ☐ Die Therapie der Wahl ist die intrathekale Chemotherapie kombiniert mit der Ganzhirnbestrahlung.
- ☐ Die Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation ist eine experimentelle Therapie, die jedoch zunehmend im Rezidiv eingesetzt wird.

Bei welcher Tumorentität ist die Bedeutung der Chemotherapie am ehesten etabliert?

- ☐ Meningeom.
- ☐ Medulloblastom.
- ☐ Pineozytom.
- ☐ Neurinom.
- ☐ Ependymom.

Welches Zytostatikum darf nicht intrathekal verabreicht werden?

- ☐ Vincristin.
- ☐ Methotrexat.
- ☐ Thiotepa.
- ☐ Cytarabin.
- ☐ Liposomales Cytarabin.

Welche Aussage zur intrathekalen Chemotherapie trifft nicht zu?

- ☐ Patienten mit Ependymomen und leptomeningealer Aussaat sollten primär auch eine intrathekale Chemotherapie erhalten.
- ☐ Bei der Meningeosis neoplastica vom nonadhärenten Typ ist die intrathekale Chemotherapie indiziert.
- ☐ Die Wirksamkeit der intrathekalen Chemotherapie bei Pinealistumoren ist nicht belegt.
- ☐ Zerebrale Metastasen verfügen in der Regel nicht über eine Blut-Hirn-Schranke und sollten daher einer systemischen Therapie zugänglich sein.
- ☐ Die liposomale Form des Cytarabin ist bei der intrathekalen Behandlung der Meningeosis lymphohämatopoetischer Tumoren wirksam.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar.

Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de